

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

25.6.2004

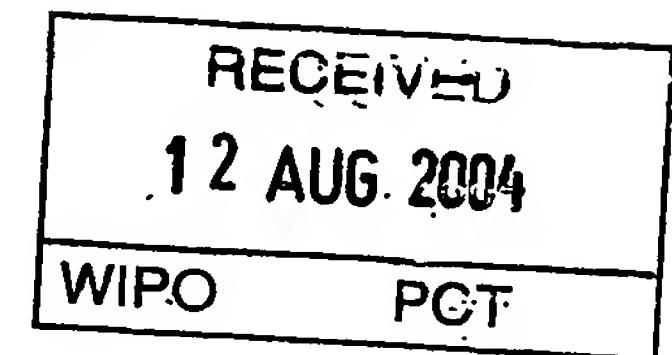
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年12月18日

出願番号
Application Number: 特願2003-421688
[ST. 10/C]: [JP2003-421688]

出願人
Applicant(s): 住化ファインケム株式会社
竹本 佳司

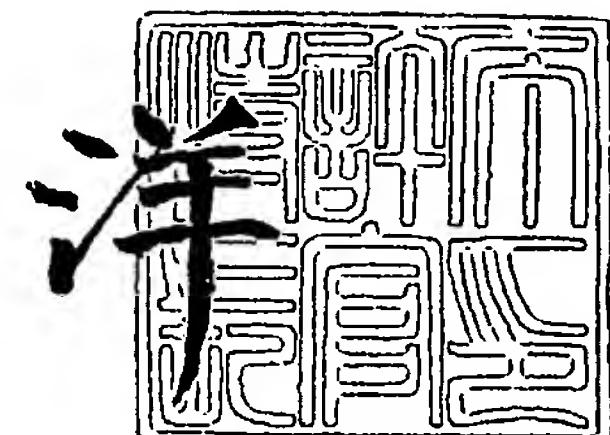


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 A6168
【提出日】 平成15年12月18日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07C335/14
C07C335/16
C07C335/20
C07B 53/00
C07B 61/00 300
C07C201/12

【発明者】
【住所又は居所】 滋賀県大津市池の里29-16
【氏名】 竹本 佳司

【特許出願人】
【識別番号】 592120519
【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社

【特許出願人】
【識別番号】 503237080
【氏名又は名称】 竹本 佳司

【代理人】
【識別番号】 100080791
【弁理士】
【氏名又は名称】 高島 一
【電話番号】 06-6227-1156

【先の出願に基づく優先権主張】
【出願番号】 特願2003-189096
【出願日】 平成15年 6月30日

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 006965
【納付金額】 21,000円

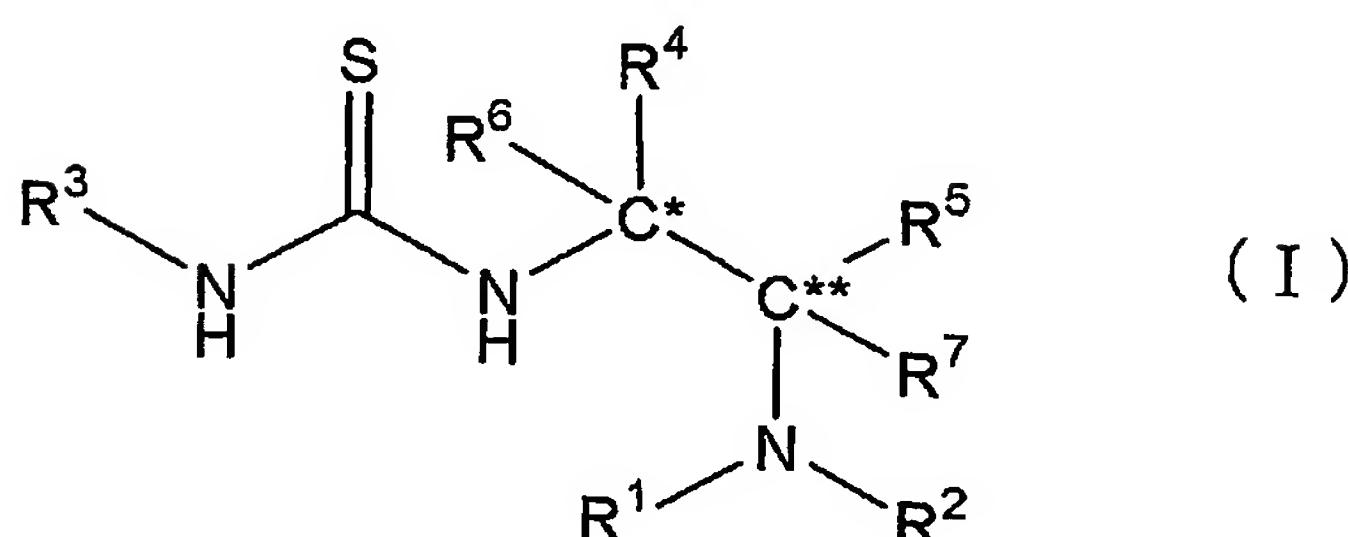
【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 9908856

【書類名】特許請求の範囲

【請求項1】

一般式(I)：

【化1】



[式中、C*およびC**はそれぞれ独立して不斉炭素を示し；R¹およびR²は同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいはR¹とR²が結合する窒素原子と一緒にになって、置換基を有していてもよい脂肪族複素環（当該脂肪族複素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）を形成してもよく；R³は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示し；R⁴およびR⁵は同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいはR⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく；R⁶およびR⁷は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。]で表される化合物またはその塩。

【請求項2】

R⁴およびR⁵が、R⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになってシクロプロパン、シクロブタン、シクロ pentanまたはシクロヘキサンを形成する、請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

R⁴およびR⁵が、R⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになってシクロヘキサンを形成し、かつR⁶およびR⁷が水素原子である、請求項2記載の化合物またはその塩。

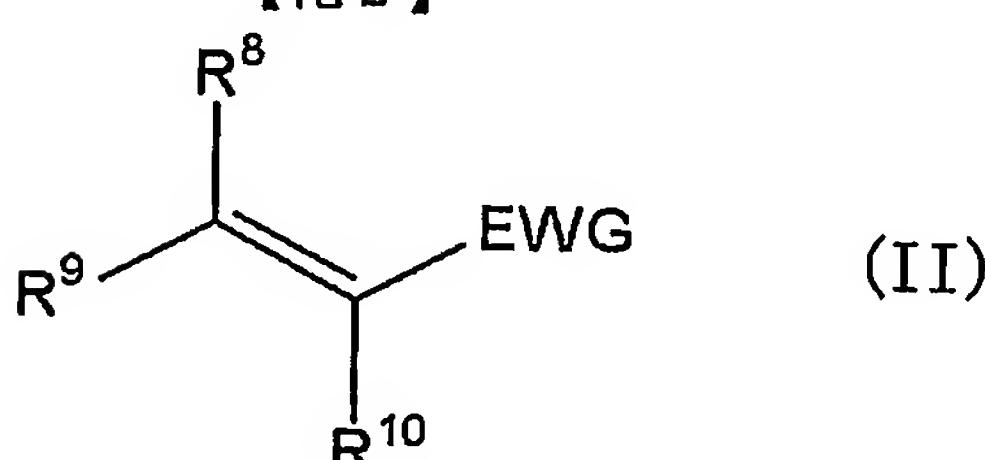
【請求項4】

C*およびC**の絶対立体配置が、共にS配置であるか、または共にR配置である、請求項3記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

請求項1～4のいずれかに記載の化合物またはその塩の存在下、一般式(II)：

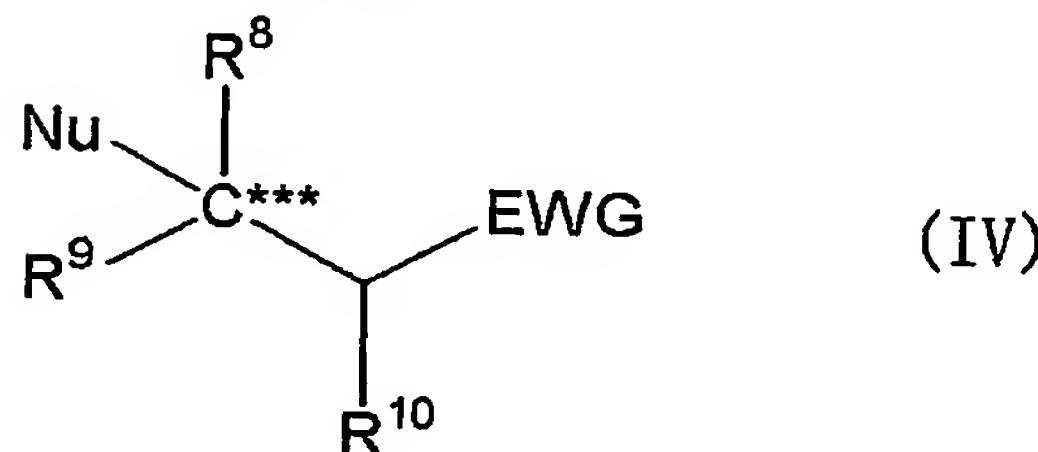
【化2】



[式中、R⁸、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基または置換基を有していてもよいヘテロ原子または電子吸引基を示すか、あるいはR⁹およびR

R^{10} は、 R^9 と R^{10} がそれぞれ結合する炭素原子と一緒にになって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく；EWGはニトロ基、シアノ基、 $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-COOR^{13}$ および $-PO(OR^{14})$ (OR^{15}) (ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。) から選ばれる電子吸引基を示す。但し、 R^1 と R^8 または R^{11} と R^{10} は、それぞれと結合する炭素原子と一緒にになって、置換基を有していてもよい電子吸引基を含む同素環を形成してもよい。] で表される化合物またはその塩に、一般式 (III) : $H-Nu$ (III) [式中、Nuは $-CR^{16}$ (COR^{17}) (COR^{18})、 $-OR^{19}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(NO_2)R^{23}R^{24}$ (ここで、 R^{16} は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有するヘテロ原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^{17} および R^{18} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノー低級アルキルアミノ基またはジー低級アルキルアミノ基を示し； R^{16} と R^{17} は、それぞれ結合する炭素原子と一緒にになって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環 (当該同素環および複素環は、芳香族炭化水素と縮合してもよい。) を形成してもよく； R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すか、あるいは R^{21} と R^{22} は結合する窒素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。) またはアジド基を示す。] で表される求核試薬を共役付加させることを特徴とする、一般式 (IV) :

【化3】



(式中、 C^{***} は不斉炭素を示し、他の各記号は前記と同義を示す。) で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項6】

Nu が、 $-CR^{16}$ (COR^{17}) (COR^{18})、 $-OR^{19}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(NO_2)R^{23}R^{24}$ (ここで、 R^{16} は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^{17} および R^{18} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノー低級アルキルアミノ基またはジー低級アルキルアミノ基を示し； R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すか、あるいは R^{21} と R^{22} は結合する窒素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。) またはアジド基である、請求項5記載の製造方法。

【請求項7】

EWGで示される電子吸引基がニトロ基である、請求項5記載の製造方法。

【請求項8】

R^8 および R^{10} が水素原子であり、かつ R^9 が置換基を有していてもよい低級アルキ

ル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である、請求項5または7記載の製造方法。

【請求項9】

求核試薬がHCR^{1~6} (COR^{1~7}) (COR^{1~8}) (ここで、各記号は前記と同義を示す。) で表される試薬である、請求項5、7または8に記載の製造方法。

【請求項10】

R^{1~6} が水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子または置換基を有するヘテロ原子であり、かつR^{1~7} およびR^{1~8} が同一または異なる低級アルコキシ基である、請求項9記載の製造方法。

【請求項11】

R^{1~6} が水素原子、メチル、塩素原子、メトキシまたはtert-ブロキカルボニルアミノであり、かつR^{1~7} およびR^{1~8} がメトキシまたはエトキシである、請求項10記載の製造方法。

【請求項12】

R^{1~6} およびR^{1~7} が、R^{1~6} とR^{1~7} がそれぞれ結合する炭素原子と一緒にになって、置換基を有していてもよい同素環（当該同素環は、芳香族炭化水素と縮合していくてもよい。）を形成する、請求項9記載の製造方法。

【請求項13】

同素環が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オンである、請求項12記載の製造方法。

【請求項14】

トルエンおよび塩化メチレンから選ばれる少なくとも一種の溶媒中で行うことを特徴とする、請求項5～13のいずれかに記載の製造方法。

【請求項15】

無溶媒で行うことを特徴とする、請求項5～13のいずれかに記載の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】不斉チオ尿素化合物およびこれを触媒として用いる不斉共役付加反応による不斉化合物の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、不斉合成用触媒として有用な新規な不斉チオ尿素化合物に関する。さらに本発明は、当該不斉チオ尿素化合物を触媒として用いる不斉共役付加反応を行うことを特徴とする、不斉化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ニトロオレフィン化合物や α , β -不飽和カルボニル化合物等の電子不足オレフィンへの不斉共役付加反応によって得られる不斉化合物は、アミン類、アミノ酸、医薬、農薬、食品添加物等の有用な合成中間体であり（例えば、非特許文献1参照）、これまで種々の製造方法が報告されている。

【0003】

しかしながら、その多くは化学量論量の不斉試薬を必要とするものであり（非特許文献2参照）、また触媒的不斉共役付加反応においても、そのほとんどは厳格な反応条件が要求されたり、金属触媒を用いているものであり（非特許文献3および4参照）、コスト的にも操作的にも不効率であり、また環境上においても問題となるものであった。

【0004】

金属触媒を用いない触媒的不斉共役付加反応として、L-プロリンを触媒とするニトロオレフィン化合物のマイケル反応が報告されているが（非特許文献5参照）、その立体選択性は低く満足できるものではなかった。

【0005】

さらに、マグネシウム塩と不斉配位子からなる不斉触媒を用いるニトロオレフィン化合物へのマイケル反応が報告されている（非特許文献6参照）。この方法においては、高い立体選択性を達成しているが、三級炭素等の嵩高い求核試薬には適用できないなどの制約があるものであった。

【非特許文献1】ジャーナルオブザアメリカンケミカルソサイアティ（Journal of the American Chemical Society）, (米国), 2002年, 第124巻, 第44号, p. 13097-13105

【非特許文献2】ジャーナルオブザアメリカンケミカルソサイアティ（Journal of the American Chemical Society）, (米国), 2002年, 第124巻, 第39号, p. 11689-11698

【非特許文献3】テトラヘドロン（Tetrahedron）, (オランダ), 2002年, 第58巻, 第29号, p. 5773-5778

【非特許文献4】シンレット（Synlett）, (米国), 2001年, 特別号, p. 879-887

【非特許文献5】シンレット（Synlett）, (米国), 2002年, 第1巻, p. 26-28

【非特許文献6】ジャーナルオブザアメリカンケミカルソサイアティ（Journal of the American Chemical Society）, (米国), 1999年, 第121巻, 第43号, p. 10215-10216

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

すなわち本発明は、従来の不斉共役付加反応にみられる上記課題を解決するためになされたものであって、その目的は、高収率かつ高立体選択性な不斉共役付加反応を達成し得る非金属の不斉触媒を提供し、さらに当該不斉触媒を用いた不斉共役付加反応を開発することにより、アミン類、アミノ酸、医薬、農薬、食品添加物等の合成中間体として有用な

不斉化合物の従来より有利な製造方法を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0007】

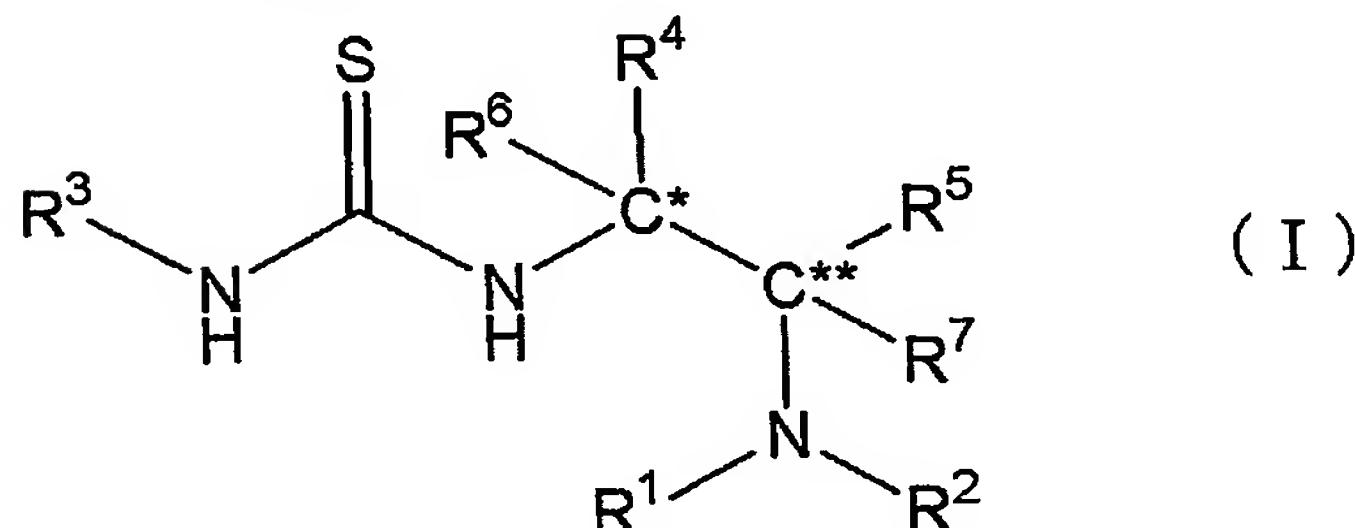
本発明者は、上記課題を解決するため、共役付加反応の非金属不斉触媒として、電子不足オレフィンを活性化する酸性部位と求核試薬を活性化する塩基性部位とが光学活性な足場に同時に結合する化合物に着目し、鋭意研究を行った。その結果、新規な不斉チオ尿素化合物を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下のとおりである。

(1) 一般式 (I) :

【0008】

【化1】



【0009】

[式中、C* および C** はそれぞれ独立して不斉炭素を示し；R¹ および R² は同一または異なるて、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいは R¹ と R² が結合する窒素原子と一緒にになって、置換基を有していてもよい脂肪族複素環（当該脂肪族複素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）を形成してもよく；R³ は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示し；R⁴ および R⁵ は同一または異なるて、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいは R⁴ と R⁵ がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく；R⁶ および R⁷ は同一または異なるて、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。] で表される化合物 [以下、不斉チオ尿素化合物 (I) ともいう。] またはその塩。

(2) R⁴ および R⁵ が、R⁴ と R⁵ がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになってシクロプロパン、シクロブタン、シクロペタンまたはシクロヘキサンを形成する、上記 (1) 記載の不斉チオ尿素化合物 (I) またはその塩。

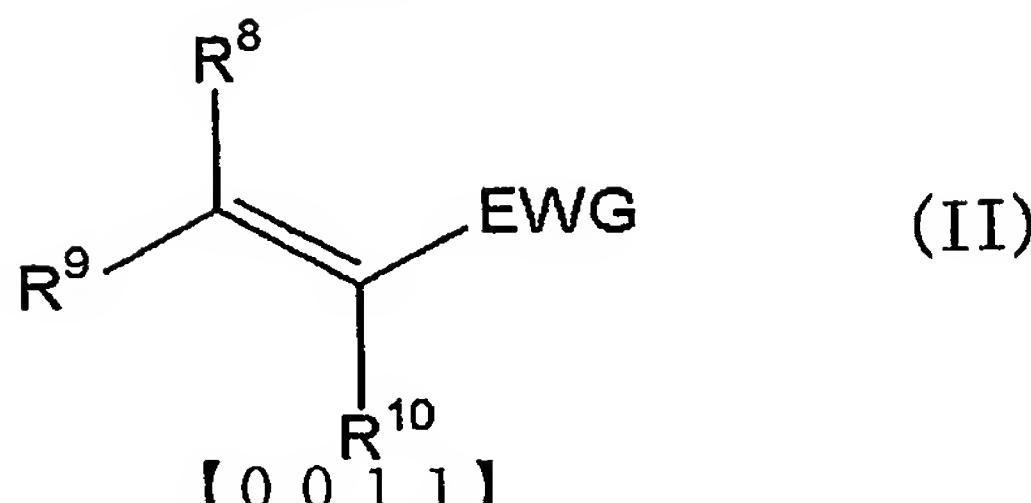
(3) R⁴ および R⁵ が、R⁴ と R⁵ がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになってシクロヘキサンを形成し、かつ R⁶ および R⁷ が水素原子である、上記 (2) 記載の不斉チオ尿素化合物 (I) またはその塩。

(4) C* および C** の絶対立体配置が、共に S 配置であるか、または共に R 配置である、上記 (3) 記載の不斉チオ尿素化合物 (I) またはその塩。

(5) 上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載の不斉チオ尿素化合物 (I) またはその塩の存在下、一般式 (II) :

【0010】

【化2】

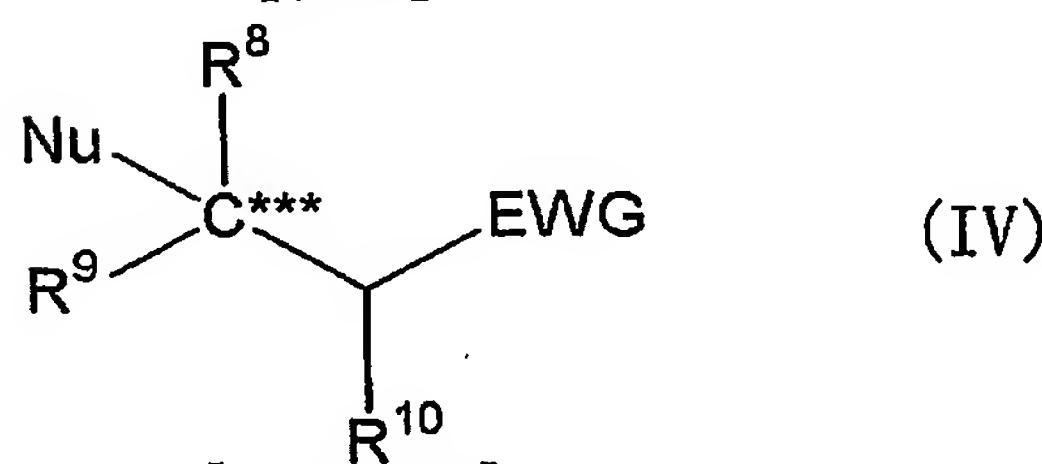


【0011】

(式中、R⁸、R⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基または置換基を有していてもよいヘテロ原子または電子吸引基を示すか、あるいはR⁹およびR¹⁰は、R⁹とR¹⁰がそれぞれ結合する炭素原子と一緒にになって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく；EWGはニトロ基、シアノ基、-COR¹¹、-SO₂R¹²、-COOR¹³および-PO(OR¹⁴)(OR¹⁵)（ここで、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。）から選ばれる電子吸引基を示す。但し、R¹とR⁸またはR¹¹とR¹⁰は、それぞれと結合する炭素原子と一緒にになって、置換基を有していてもよい電子吸引基を含む同素環を形成してもよい。】で表される化合物〔以下、化合物(II)ともいう。〕またはその塩に、一般式(III)：H-Nu(III)〔式中、Nuは-CR¹⁶(COR¹⁷)(COR¹⁸)、-OR¹⁹、-SR²⁰、-NR²¹R²²、-C(NO₂)R²³R²⁴（ここで、R¹⁶は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有するヘテロ原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し；R¹⁷およびR¹⁸は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノー低級アルキルアミノ基またはジー低級アルキルアミノ基を示し；R¹⁶とR¹⁷は、それぞれ結合する炭素原子と一緒にになって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環（当該同素環および複素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）を形成してもよく；R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³およびR²⁴はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すか、あるいはR²¹とR²²は結合する窒素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。〕またはアジド基を示す。〕で表される求核試薬〔以下、求核試薬(III)ともいう。〕を共役付加させることを特徴とする、一般式(IV)：

【0012】

【化3】



【0013】

(式中、C***は不斉炭素を示し、他の各記号は前記と同義を示す。)で表される化合物〔以下、不斉化合物(IV)ともいう。〕またはその塩の製造方法。

(6) Nuが、-CR¹⁶(COR¹⁷)(COR¹⁸)、-OR¹⁹、-SR²⁰、-NR²¹R²²、-C(NO₂)R²³R²⁴（ここで、R¹⁶は水素原子、ハロゲン原

子、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^{1^7} および R^{1^8} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノー低級アルキルアミノ基またはジー低級アルキルアミノ基を示し； R^{1^9} 、 R^{2^0} 、 R^{2^1} 、 R^{2^2} 、 R^{2^3} および R^{2^4} はそれぞれ独立して、同一または異なるて、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すか、あるいは R^{2^1} と R^{2^2} は結合する窒素原子と一緒にになって置換基を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。）またはアジド基である、上記（5）記載の製造方法。

（7）EWGで示される電子吸引基がニトロ基である、上記（5）記載の製造方法。

（8） R^8 および R^{1^0} が水素原子であり、かつ R^9 が置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である、上記（5）または（7）記載の製造方法。

（9）求核試薬（III）が HCR^{1^6} (COR^{1^7}) (COR^{1^8}) （ここで、各記号は前記と同義を示す。）で表される試薬である、上記（5）、（7）または（8）に記載の製造方法。

（10） R^{1^6} が水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子または置換基を有するヘテロ原子であり、かつ R^{1^7} および R^{1^8} が同一または異なる低級アルコキシ基である、上記（9）記載の製造方法。

（11） R^{1^6} が水素原子、メチル、塩素原子、メトキシまたはtert-ブロキシカルボニルアミノであり、かつ R^{1^7} および R^{1^8} がメトキシまたはエトキシである、上記（10）記載の製造方法。

（12） R^{1^6} および R^{1^7} が、 R^{1^6} と R^{1^7} がそれぞれ結合する炭素原子と一緒にになって、置換基を有していてもよい同素環（当該同素環は、芳香族炭化水素と縮合していくよい。）を形成する、上記（9）記載の製造方法。

（13）同素環が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オンである、上記（12）記載の製造方法。

（14）トルエンおよび塩化メチレンから選ばれる少なくとも一種の溶媒中で行うことを行ふことを特徴とする、上記（5）～（13）のいずれかに記載の製造方法。

（15）無溶媒で行ふことを特徴とする、上記（5）～（13）のいずれかに記載の製造方法。

【発明の効果】

【0014】

本発明によれば、高収率かつ高立体選択性の不斉共役付加反応を可能とする非金属不斉触媒である新規な不斉チオ尿素化合物（I）が提供され、さらにこれを不斉共役付加反応に用いることにより、不斉化合物〔不斉化合物（IV）〕の有利な製造方法が提供される。

また、本発明の不斉チオ尿素化合物（I）は非金属であるため、金属廃液の処理等をする必要がなく、環境に優しい触媒である。さらに非金属であるため、回収再利用も容易に行うことができる。

また本発明の製造方法は、三級炭素等の嵩高い求核試薬にも適用可能であるため、応用範囲が広い。

さらには、反応条件が緩和であり、また、無溶媒においても実施可能であるため、実用性の高い方法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

以下、本発明を詳細に説明する。

まず、本明細書で使用している各記号の定義を行う。

本発明におけるアルキルにおいて、語頭（例えば、イソ、ネオ、sec-、tert-など）を付していない限り直鎖状であり、例えば単にプロピルとあれば、直鎖状のプロピルのことである。

【0016】

$R^{1\ 6}$ に示される「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、好ましくは塩素原子または臭素原子である。

【0017】

$R^{1\ 7}$ および $R^{1\ 8}$ に示される「低級アルキル基」としては、炭素数1～12の直鎖または分枝のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等が挙げられ、好ましくはメチル、エチルまたはプロピルである。

【0018】

$R^{1\ 7}$ および $R^{1\ 8}$ に示される「低級アルコキシ基」としては、アルキル部分が上記で定義された「低級アルキル基」であるアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ等が挙げられ、好ましくはメトキシまたはエトキシである。

【0019】

$R^{1\ 7}$ および $R^{1\ 8}$ に示される「モノー低級アルキルアミノ基」としては、アルキル部分が上記で定義された「低級アルキル基」であるモノーアルキルアミノ基、例えばN-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N-イソプロピルアミノ、N-ブチルアミノ、N-イソブチルアミノ、N-sec-ブチルアミノ、N-tert-ブチルアミノ、N-ペンチルアミノ、N-イソペンチルアミノ、N-ネオペンチルアミノ、N-ヘキシルアミノ、N-ヘプチルアミノ、N-オクチルアミノ、N-ノニルアミノ、N-デシルアミノ、N-ウンデシルアミノ、N-ドデシルアミノ等が挙げられる。

【0020】

$R^{1\ 7}$ および $R^{1\ 8}$ に示される「ジー低級アルキルアミノ基」としては、アルキル部分が上記で定義された、同一または異なる「低級アルキル基」であるジーアルキルアミノ基、例えばN, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N, N-ジプロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N, N-ジブチルアミノ、N, N-ジイソブチルアミノ、N, N-ジペンチルアミノ、N, N-ジイソペンチルアミノ、N, N-ジネオペンチルアミノ、N, N-ジヘキシルアミノ、N, N-ジヘプチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ、N-メチル-N-イソプロピルアミノ、N-メチル-N-ブチルアミノ、N-メチル-N-イソブチルアミノ、N-メチル-N-ペンチルアミノ、N-メチル-N-イソペンチルアミノ、N-メチル-N-ネオペンチルアミノ、N-メチル-N-ヘキシルアミノ、N-メチル-N-ヘプチルアミノ、N-メチル-N-オクチルアミノ、N-メチル-N-ノニルアミノ、N-メチル-N-デシルアミノ、N-メチル-N-ウンデシルアミノ、N-メチル-N-ドデシルアミノ等が挙げられる。

【0021】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 $R^{1\ 0}$ 、 $R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 2}$ 、 $R^{1\ 3}$ 、 $R^{1\ 4}$ 、 $R^{1\ 5}$ 、 $R^{1\ 6}$ 、 $R^{1\ 9}$ 、 $R^{2\ 0}$ 、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ 、 $R^{2\ 3}$ および $R^{2\ 4}$ に示される「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」としては、上記で定義された「低級アルキル基」と同じアルキル基が挙げられる。

【0022】

当該低級アルキル基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、低級アルコキシ基（上記で定義したものと同じものが例示される）、モノー低級アルキルアミノ基（上記で定義したものと同じものが例示される）、ジー低級アルキルアミノ基（上記で定義したものと同じものが例示される）、ハロゲン原子（上記で定義したものと同じものが例示される）、ニトロ基、シアノ基、 $-COOR^{25}$ （ここで、 R^{25} は

上記で定義したものと同じ低級アルキル基を示す) 等が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、同一または異なっていてもよい。

【0023】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^1
 4 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} に示される
「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、炭素数1～20のアリール基、例えばフェニル、1-または2-ナフチル、ビフェニル、ビナフチル等が挙げられる。

【0024】

当該アリール基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、低級アルキル基(上記で定義したものと同じものが例示される)、低級アルコキシ基(上記で定義したものと同じものが例示される)、モノー低級アルキルアミノ基(上記で定義したものと同じものが例示される)、ジー低級アルキルアミノ基(上記で定義したものと同じものが例示される)、ハロゲン原子(上記で定義したものと同じものが例示される)、ハロアルキル基(ハロゲン原子が1個または2個以上置換した低級アルキル基、例えばトリフルオロメチル等)、ニトロ基、シアノ基、 $-COOR^{25}$ (ここで、 R^{25} は上記と同義を示す) 等が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、同一または異なっていてもよい。

R^3 に示される「置換基を有していてもよいアリール基」の「置換基」としては、アルキル基、ハロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-COOR^{25}$ (ここで、 R^{25} は上記と同義を示す) 等が好ましく、ハロアルキル基等がより好ましい。

【0025】

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^1
 4 、 R^{15} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} に示される「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「アラルキル基」としては、上記で定義された「低級アルキル基」の任意の位置に上記で定義された「アリール基」が置換して形成されるアラルキル基、例えばベンジル、1-または2-フェネチル、1-、2-または3-フェニルプロピル、1-または2-ナフチルメチル、ベンゾヒドリル、トリチル等が挙げられる。

【0026】

当該アラルキル基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、同一または異なっていてもよい。

【0027】

R^3 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{19} 、 R^2
 0 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} に示される「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、例えば炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含む5～10員の芳香性を有する複素環基、及びその縮合ヘテロ環基等が挙げられる。例えば2-又は3-チエニル、2-又は3-フリル、1-、2-又は3-ピロリル、1-、2-、4-又は5-イミダゾリル、2-、4-又は5-オキサゾリル、2-、4-又は5-チアゾリル、1-、3-、4-又は5-ピラゾリル、3-、4-又は5-イソオキサゾリル、3-、4-又は5-イソチアゾリル、1-、2-、4-トリアゾール-1-、3-、4-又は5-イル、1-、2-、3-トリアゾール-1-、2-又は4-イル、1H-テトラゾール-1-又は5-イル、2H-テトラゾール-2-又は5-イル、2-、3-又は4-ピリジル、2-、4-又は5-ピリミジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-又は7-インドリル、2-、3-、4-、5-、6-又は7-ベンズフリル、2-、3-、4-、5-、6-又は7-ベンズチエニル、1-、2-、4-、5-、6-又は7-ベンズイミダゾリル、2-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-キノリル、1-、3-、4-、5-、6-、7-又は8-イソキノリル等が挙げ

られる。

【0028】

当該ヘテロアリール基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、同一または異なるっていてもよい。

R^3 に示される「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「置換基」としては、アルキル基、ハロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-COOR^{2\sim 5}$ (ここで、 $R^{2\sim 5}$ は上記と同義を示す) 等が好ましい。

【0029】

R^8 、 R^9 および $R^{1\sim 0}$ に示される「置換基を有していてもよいヘテロ原子」の「ヘテロ原子」としては、例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等が挙げられる。

当該ヘテロ原子が有していてもよい置換基としては、例えば上記で定義された「置換基を有していてもよい低級アルキル基」、「置換基を有していてもよいアルキル基」、「置換基を有していてもよいアリール基」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」等が挙げられる。

【0030】

$R^{1\sim 6}$ に示される「置換基を有するヘテロ原子」の「ヘテロ原子」としては、例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等が挙げられる。

当該ヘテロ原子が有する置換基としては、例えば上記で定義された「置換基を有していてもよい低級アルキル基」、「置換基を有していてもよいアラルキル基」、「置換基を有していてもよいアリール基」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」、 $-COOR^{2\sim 6}$ 、 $-COR^{2\sim 7}$ 、 $-SO_2R^{2\sim 8}$ (ここで、 $R^{2\sim 6}$ 、 $R^{2\sim 7}$ および $R^{2\sim 8}$ は同一または異なるて、それぞれ独立して上記で定義したものと同じ低級アルキル基を示す。) 等が挙げられる。

【0031】

R^1 と R^2 が結合する窒素原子と一緒にになって形成してもよい「置換基を有していてもよい脂肪族複素環」の「脂肪族複素環」としては、炭素原子と少なくとも1個の窒素原子を含み、それ以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含んでもよい、5～10員の脂肪族複素環、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等が挙げられる。

当該脂肪族複素環は、芳香族炭化水素と縮合してもよく、そのような芳香族炭化水素としては、ベンゼン、ナフタレン、ビフェニル、ビナフチル等が挙げられる。

【0032】

当該脂肪族複素環は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、同一または異なるっていてもよい。

【0033】

$R^{2\sim 1}$ と $R^{2\sim 2}$ が結合する窒素原子と一緒にになって形成してもよい「置換基を有していてもよい脂肪族複素環」としては、上記と同様のものが挙げられる。

【0034】

R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになって形成してもよい「置換基を有していてもよい同素環」の「同素環」としては、例えば不斉チオ尿素化合物(I)のC* および C** で示される不斉炭素を含む、炭素数3～7個のシクロアルカン (例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等) または炭素数4～7個のシクロアルケン (例えばシクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン等) 等が挙げられ、好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等が挙げられ、より好ましくはシクロヘキサン等が挙げられる。

【0035】

R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになって形成してもよい「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えば不斉チオ尿素化合物(I)のC*およびC**で示される不斎炭素を含み、かつ炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含む5～10員の複素環、例えばテトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ピペリジン等が挙げられる。

【0036】

当該「同素環」および「複素環」は、さらに芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、ナフタレン、ビフェニル、ビナフチル等）と縮合してもよい。

当該「同素環」または「複素環」は、置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定ではなく、1～3個が好ましく、同一または異なっていてもよい。

【0037】

$R^{1\ 6}$ と $R^{1\ 7}$ がそれぞれ結合する炭素原子と一緒にになって形成してもよい「置換基を有していてもよい同素環」の「同素環」としては、例えばオキソで置換された、炭素数3～7個のシクロアルカノン（例えばシクロプロパノン、シクロブタノン、シクロペントノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノン等）または炭素数4～7個のシクロアルケノン（例えばシクロブテン、シクロペントノン、シクロヘキセノン、シクロヘプテン等）等が挙げられ、好ましくはシクロプロパノン、シクロブタノン、シクロペントノン、シクロヘキサノン等が挙げられ、より好ましくはシクロヘキサノン等が挙げられる。

【0038】

$R^{1\ 6}$ と $R^{1\ 7}$ がそれぞれ結合する炭素原子と一緒にになって形成してもよい「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えばオキソで置換され、かつ炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含む5～10員の複素環、例えばテトラヒドロピラノン、テトラヒドロフラン、ピロリドン、ピペリドン等が挙げられる。

【0039】

当該「同素環」および「複素環」は、さらに芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、ナフタレン、ビフェニル、ビナフチル等）と縮合してもよい。

当該「同素環」または「複素環」は、置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定ではなく、1～3個が好ましく、同一または異なっていてもよい。

【0040】

化合物(II)において、 R^9 と $R^{1\ 0}$ が結合する炭素原子と一緒にになって形成される「置換基を有していてもよい同素環」の「同素環」としては、化合物(II)の二重結合を含む、炭素数3～7個のシクロアルケン（例えばシクロプロパン、シクロブテン、シクロペントエン、シクロヘキセン、シクロヘプテン等）等が挙げられる。

【0041】

化合物(II)において、 R^9 と $R^{1\ 0}$ が結合する炭素原子と一緒にになって形成される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、化合物(II)の二重結合を含み、かつ炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含む5～10員の複素環、例えば5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン、2, 3-または2, 5-ジヒドロフラン、2-または3-ピロリン、1, 2, 3, 4-または1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン等が挙げられる。

【0042】

当該「同素環」および「複素環」は、さらに芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、ナフタレン、ビフェニル、ビナフチル等）と縮合してもよい。

当該「同素環」または「複素環」は、置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そ

のような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定ではなく、1～3個が好ましく、同一または異なっていてもよい。

【0043】

化合物(II)において、 R^8 、 R^9 、 R^{10} およびEWGに示される「電子吸引基」としては、化合物(II)の二重結合に求核試薬(III)が共役付加できるよう当該二重結合の電子を充分に吸引するものであれば特に限定ではなく、例えばニトロ基、シアノ基、 $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-COOR^{13}$ および $-PO(OR^{14})(OR^{15})$ (ここで、各記号は前記と同義を示す。)等が挙げられ、これらは同一または異なっていてもよい。 R^8 、 R^9 、 R^{10} において好ましくはニトロ基であり、EWGにおいて好ましくはニトロ基または $-COR^{11}$ (R^{11} は前記と同義を示す。)であり、より好ましくはニトロ基である。

【0044】

化合物(II)において、EWGに示される「電子吸引基」が $-COR^{11}$ (ここで、記号は前記と同義を示す。)であるとき、 R^{11} と R^8 または R^{11} と R^{10} は、それぞれと結合する炭素原子と一緒にになって、「置換基を有していてもよい電子吸引基を含む同素環」を形成してもよい。

【0045】

R^{11} と R^8 が結合する炭素原子と一緒にになって形成されてもよい「置換基を有していてもよい電子吸引基を含む同素環」の「電子吸引基を含む同素環」としては、電子吸引基としてカルボニルを含み、かつ化合物(II)の二重結合を含んでもよい、炭素数4～7個のシクロアルケノン(例えばシクロブテン、2-シクロペンテン-1-オン、2-シクロヘキセン-1-オン、2-シクロヘプテン-1-オン等が挙げられる。

【0046】

R^{11} と R^{10} が結合する炭素原子と一緒にになって形成されてもよい「置換基を有していてもよい電子吸引基を含む同素環」の「電子吸引基を含む同素環」としては、電子吸引基としてカルボニルを含む炭素数4～7個のシクロアルカノン(例えばシクロブタノン、2-シクロペンタノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノン等が挙げられる。

【0047】

当該「電子吸引基を含む同素環」は、さらに芳香族炭化水素(例えば、ベンゼン、ナフタレン、ビフェニル、ビナフチル等)と縮合してもよい。

当該「電子吸引基を含む同素環」は、置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定ではなく、1～3個が好ましく、同一または異なっていてもよい。

【0048】

C^* 、 C^{**} および C^{***} に示される「不斉炭素」は、それぞれ独立の絶対立体配置を持ち、特に限定されない。不斉チオ尿素化合物(I)中の C^* および C^{**} の絶対配置は、所望の立体配置を有する不斉化合物(IV)を得るために、適宜選択すればよい。

【0049】

不斉チオ尿素化合物(I)、化合物(II)および不斉化合物(IV)は、塩の形態であってもよい。そのような塩としては、例えば無機酸塩(例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等)；有機酸塩(例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、メタンスルホン酸塩、4-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等)；アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)；アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等)；有機塩基塩(例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等)等が挙げられる。

【0050】

不斉チオ尿素化合物(I)の R^4 および R^5 は、好ましくは R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになって形成する置換基を有していてもよい同素環または置換基を有

していてもよい複素環であり；より好ましくはR⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになって形成する置換基を有していてもよい同素環であり；より好ましくはR⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになって形成するシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンであり、さらに好ましくはR⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになって形成するシクロヘキサンである。

【0051】

R⁴およびR⁵が、R⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にになって形成するシクロヘキサンであるとき、R⁶およびR⁷は水素原子が好ましく、さらにこのとき、C*およびC**の絶対立体配置が共にS配置であるか、または共にR配置であるのが好ましい。

【0052】

不斉チオ尿素化合物（I）のR¹およびR²は、好ましくは置換基を有していてもよい低級アルキル基またはR¹とR²が結合する窒素原子と一緒にになって形成する、置換基を有していてもよく、芳香族炭化水素と縮合していてもよい脂肪族複素環であり、より好ましくはメチル、エチル、イソプロピルまたはR¹とR²が結合する窒素原子と一緒にになって形成するイソインドリンであり、さらに好ましくはメチルまたはイソプロピルである。

【0053】

不斉チオ尿素化合物（I）のR³は、好ましくは置換基を有していてもよいアリール基であり、より好ましくは置換基を有していてもよいフェニル基であり、より好ましくはハロアルキル基、ニトロ基、シアノ基または-COOR²⁵（ここで、R²⁵は上記と同義を示す）で置換されたフェニルであり、より好ましくはハロアルキル基で置換されたフェニルであり、さらに好ましくはトリフルオロメチルで置換されたフェニルである。

【0054】

化合物（II）のEWGに示される電子吸引基は、好ましくはニトロ基、シアノ基、-COR¹¹、-SO₂R¹²、-COOR¹³または-PO(OR¹⁴)(OR¹⁵)（ここで、各記号は前記と同義を示す。）であり、より好ましくはニトロ基である。

【0055】

化合物（II）のR⁸、R⁹およびR¹⁰は、好ましくは置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり、より好ましくはR⁸およびR¹⁰が水素原子であり、かつR⁹が置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である。

【0056】

求核試薬（III）において好ましくは、HCR¹⁶(COR¹⁷)(COR¹⁸)、HOR¹⁹、HSR²⁰、HNR²¹R²²またはHC(NO₂)R²³R²⁴（ここで、各記号は前記と同義を示す。）であり、より好ましくはHCR¹⁶(COR¹⁷)(COR¹⁸）（ここで、各記号は前記と同義を示す。）である。

【0057】

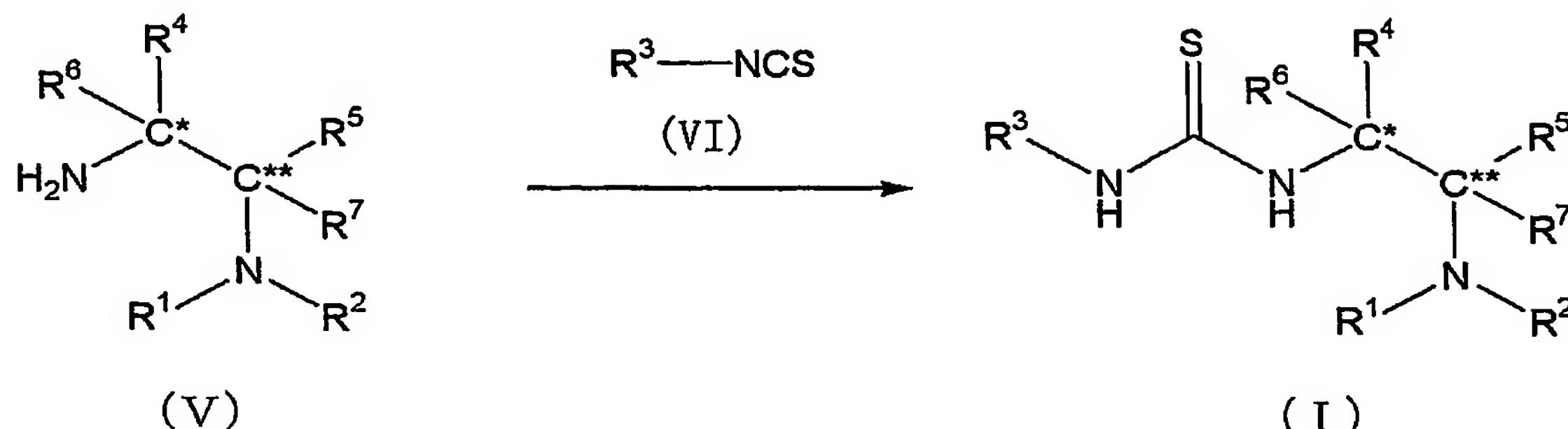
求核試薬（III）がHCR¹⁶(COR¹⁷)(COR¹⁸）（ここで、各記号は前記と同義を示す。）であるときの好ましい態様としては、R¹⁶が水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子または置換基を有するヘテロ原子であり、より好ましくは水素原子、メチル、塩素原子、メトキシまたはtert-ブロキシカルボニルアミノであり、R¹⁷およびR¹⁸が低級アルキル基、低級アルコキシ基、より好ましくは低級アルコキシ基、さらに好ましくはメトキシまたはエトキシである。他の好ましい態様としては、R¹⁶およびR¹⁷が、それぞれ結合する炭素原子と一緒にになって形成する、置換基を有していてもよい同素環（当該同素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）であり、より好ましくは1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オンである。

【0058】

本発明の不斉チオ尿素化合物（I）は、下記反応スキームによって示される製法1によって製造することができる。

【0059】
【化4】

製法 1



[0060]

(式中、各記号は前記と同義を示す。)

すなわち、不斉チオ尿素化合物（I）は、例えば溶媒中、一般式（V）で表される化合物〔以下、化合物（V）ともいう。〕と一般式（VI）で表されるイソチオシアネート化合物〔以下、イソチオシアネート（VI）ともいう。〕を反応させることによって合成することができる。

[0 0 6 1]

製法1において、化合物(V)およびイソチオシアネート(VI)の添加順序に特に限定はなく、溶媒中に同時または順次添加すればよい。

〔0062〕

製法1に使用されるインチオシアネート(VI)の使用量は、化合物(V)1モルに対して0.5モル～5モルが好ましく、0.9モル～1.5モルがより好ましい。

[0063]

製法1に使用される溶媒としては、当該反応を阻害しないものであればよく、例えば塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン、 α , α , α -トリフルオロトルエン等のハロゲン系溶媒、メチル-tert-ブチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert-ブチル、トルエン、キシレン、アセトニトリル等を単独または混合して使用することができる。混合溶媒とする場合には、任意の割合で混合すればよい。

溶媒の使用量としては、化合物(V) 1 kg に対して通常1 L～100 Lであり、より好ましくは10 L～30 Lである。

[0064]

製法1の反応温度は、通常は-78℃~100℃であるが、0℃~40℃が好ましい。

反応時間は、用いられる試薬や反応温度にも依存するが、通常1時間～10時間である

8

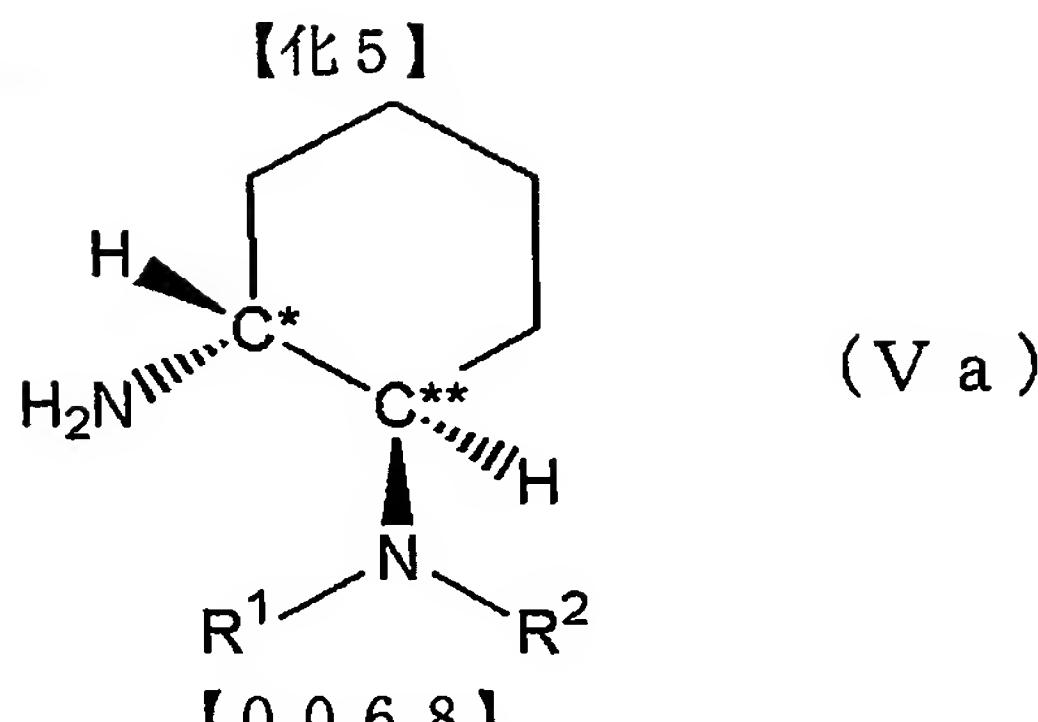
[0065]

製法1で製造される不斉チオ尿素化合物(I)は、常法によって単離、精製することができる。例えば反応液を水に注いだ後、分液後、有機層を洗浄、減圧濃縮する、または反応液を濃縮することによって、不斉チオ尿素化合物(I)を単離することができる。単離後、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製することもできるが、これに限定されるものではない。

[0066]

製法1の原料である化合物(V)は、公知の方法(例えば、*Tetrahedron*, 57, 1765-1769(2001)に記載の方法)で製造することができる。例えば、本発明の好適な態様である、一般式(Va)：

10067



【0068】

(式中、各記号は前記と同義を示す。) で表される化合物は、*Tetrahedron Letters*, 41, 8431-8434(2000)に記載の方法にて製造することができる。

【0069】

製法1の他の原料であるイソチオシアネート(VI)は、公知の方法(例えば、*Eur. J. Org. Chem.*, 3004-3014(2002)に記載の方法)により、 R^3-NH_2 (ここで、 R^3 は前記と同義を示す)で表されるアミンより合成することができ、また市販品を用いることもできる。

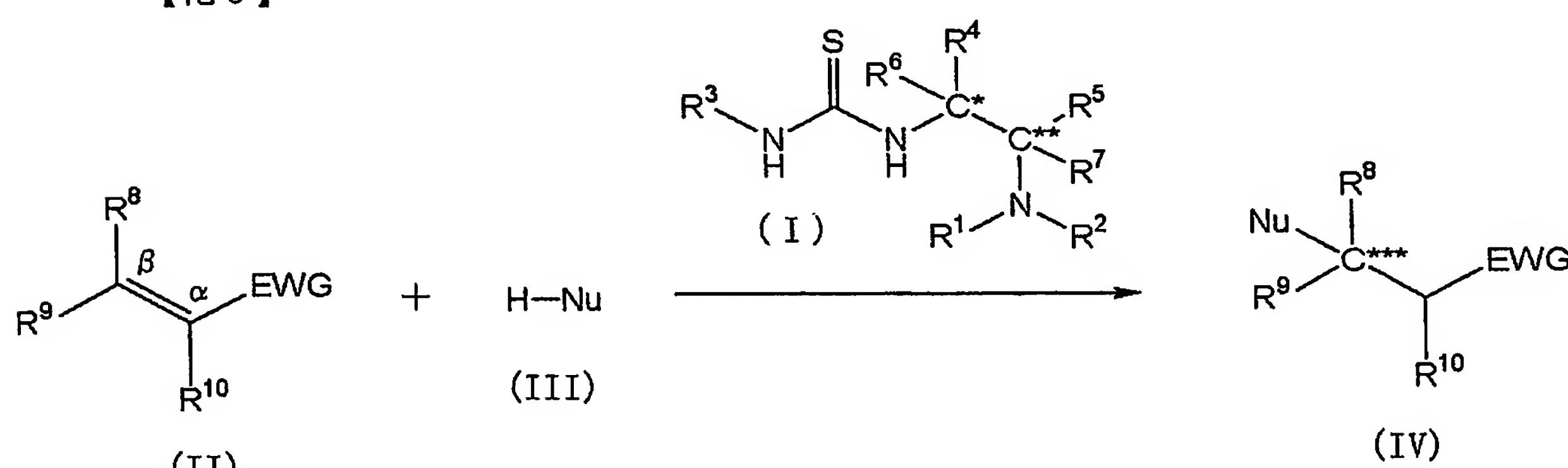
【0070】

次に、本発明の不斉共役付加反応による不斉化合物(IV)の製造方法(以下、単に本発明の製造方法とも呼ぶ。)について説明する。

本発明の製造方法は、下記反応スキームに示される。

【0071】

【化6】



【0072】

(式中、各記号は前記と同義を示す。)

すなわち、本発明の製造方法は、例えば、溶媒中または無溶媒において、不斉チオ尿素化合物(I)の存在下、化合物(II)に求核試薬(III)を共役付加させ、不斉化合物(IV)を製造する方法である。

【0073】

本発明の製造方法において製造される不斉化合物(IV)は光学活性であり、その光学純度は特に限定はないが、HPLCキラル分析によって測定されるエナンチオマー過剰率として、通常50% e. e. 以上であり、好ましくは90% e. e. 以上である。

【0074】

本発明の製造方法において共役付加とは、化合物(II)において、EWGで表される電子吸引基に共役結合している二重結合の炭素のうち、EWGに結合していない炭素、つまり β 位の炭素に求核試薬(III)が付加する反応をいう。

【0075】

本発明の製造方法において試薬の添加の順序は特に限定ではなく、不斉チオ尿素化合物(I)、化合物(II)および求核試薬(III)をそれぞれ同時または順次添加すればよい。

【0076】

本発明の製造方法に使用される不斉チオ尿素化合物（I）の使用量は、化合物（II）1モルに対して触媒量でよく、例えば0.01モル～1.00モルが好ましく、0.05モル～0.20モルがより好ましい。不斉チオ尿素化合物（I）の使用量がこの範囲より少ないと反応が遅くなる傾向があり、この範囲を越えた場合、使用量に見合う効果が少なくなり、経済的に不利になる傾向がある。

【0077】

本発明の製造方法に使用される求核試薬（III）の使用量は、化合物（II）1モルに対して1モル～10モルが好ましく、1.2モル～3モルがより好ましい。求核試薬（III）の使用量がこの範囲より少ないと反応が完結しにくくなる傾向があり、この範囲を越えて、使用量に見合う効果が少なくなり、経済的に不利になる傾向がある。

【0078】

本発明の製造方法においては、溶媒中で行うことができるが、無溶媒で行うこともできる。無溶媒で行った場合は、溶媒が不要であるため経済的に有利であり、また容積効率も高くすることができるので、工業的に有利である。

【0079】

本発明の製造方法に溶媒を使用する場合は、当該反応を阻害しないものであればよく、例えば塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン、 α , α , α -トリフルオロトルエン等のハロゲン系溶媒、メチル-tert-ブチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert-ブチル、トルエン、キシレン、アセトニトリル等を単独または混合して使用することができるが、収率および立体選択性が良好なことからトルエンまたは塩化メチレンを使用するのが好ましい。

混合溶媒とする場合には、任意の割合で混合すればよい。

溶媒の使用量としては、化合物（II）1kgに対して通常1L～100Lであり、より好ましくは10L～30Lである。

【0080】

本発明の製造方法の反応温度は、通常は-78℃～100℃であるが、0℃～40℃が好ましい。

反応時間は、用いられる試薬や反応温度にも依存するが、通常0.1時間～100時間である。

【0081】

本発明の製造方法で製造される不斉化合物（IV）は、常法によって単離、精製することができる。例えば反応液を水に注いだ後、分液後、有機層を洗浄、減圧濃縮する、または反応液を濃縮することによって、不斉化合物（IV）を単離することができる。単離後、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製することができるが、これに限定されるものではない。

【0082】

不斉化合物（IV）を単離、精製する際に、不斉チオ尿素化合物（I）を容易に分離回収することができる。例えば、不斉チオ尿素化合物（I）には、塩基性のアミンが存在するため、抽出操作において、酸性水溶液（例えば、塩酸、硝酸、硫酸等）で処理することによって、水層に塩として移行させることにより不斉化合物（IV）と分離することができる。当該水溶液を中和した後、有機溶媒（例えば、酢酸エチル、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン等）で抽出することにより、不斉チオ尿素化合物（I）を分離回収することができる。また、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて分離回収してもよい。

【0083】

このようにして分離回収された不斉チオ尿素化合物（I）は、本発明の製造方法に再利用することができる。すなわち、本発明の不斉チオ尿素化合物（I）は非金属であるため、金属触媒等にみられる触媒活性の劣化が起こりにくく、回収することによって何回でも再利用することができ、経済的に有利である。

【0084】

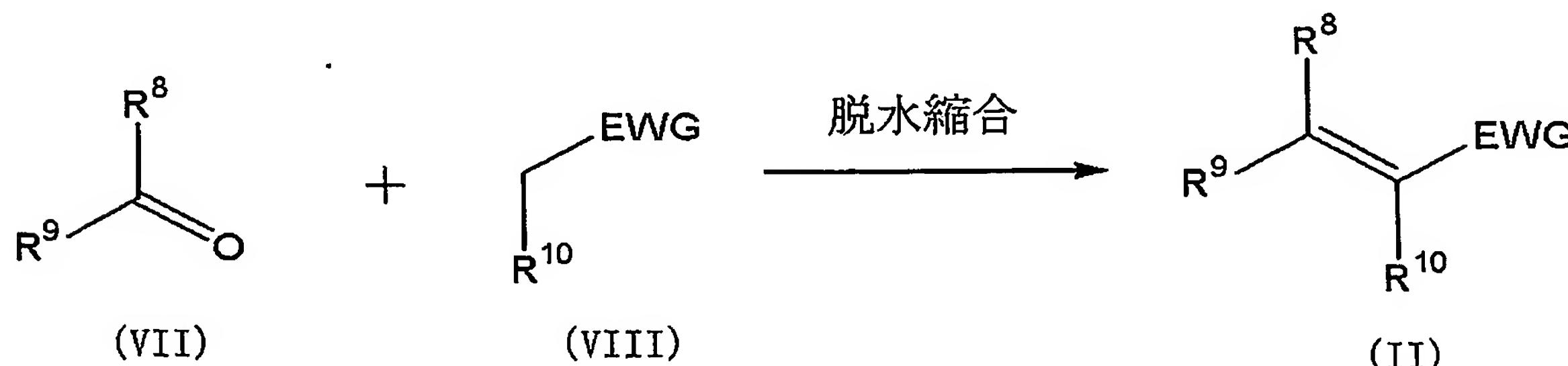
本発明の製造方法の原料である不斉チオ尿素化合物（I）は、例えば上記製法1により製造したものを用いることができる。

【0085】

本発明の製造方法の原料である化合物（II）は、公知の方法例えれば、下記一般式（VII）で表されるカルボニル化合物と下記一般式（VIII）で表される活性メチレン化合物の脱水縮合によって製造することができる。

【0086】

【化7】



【0087】

(式中、各記号は前記と同義を示す。)

このような脱水縮合反応として、アルドール縮合、Knoevenagel反応、Perkin反応等およびこれらの改変法が挙げられる。

また、化合物（II）の好適な例であるtrans-β-ニトロスチレン等入手可能なものは、市販品を用いてもよい。

【0088】

本発明の原料である求核試薬（III）は、公知の方法例えれば、Tetrahedron Letters, 39, 8013-8016(1998)、Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 4029-4035(1988)等に記載の方法によって製造することができる。また、求核試薬（III）の好適な例であるマロン酸ジエチル等の入手可能なものは、市販品を用いてもよい。

【0089】

本発明の製造方法によって製造される不斉化合物（IV）は、アミン類、アミノ酸、医薬、農薬、食品添加物等の有用な合成中間体である。例えば、化合物（IV）の一例である(R)-3-(3-シクロヘキサメチル-4-メトキシフェニル)-2-エトキシカルボニル-4-ニトロ酪酸エチルは、上記非特許文献1記載の方法により、抗うつ薬である(R)-ロリプラムに誘導することができる。

【実施例】

【0090】

以下、本発明について、実施例を挙げてさらに具体的に説明する。本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

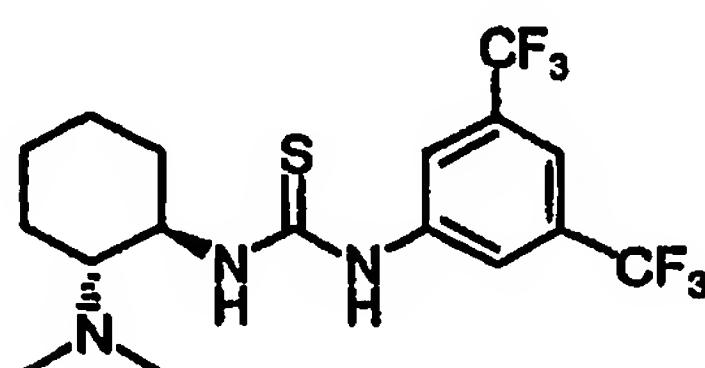
【0091】

実施例1

(R, R)-trans-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-(N, N-ジメチルアミノ)シクロヘキシル]チオ尿素

【0092】

【化8】



【0093】

アルゴン雰囲気下、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネート(605mg, 2.23mmol)の乾燥テトラヒドロフラン溶液(1.0ml)に(R, R)-trans-N, N-ジメチル-1, 2-ジアミノシクロヘキサン(317mg, 2.23mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒：クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン=100/5/1)にて精製し、表題化合物を白色アモルファスの固体(597mg, 収率65%)として得た。

【0094】

$[\alpha]_D^{16} -32.7$ (c 0.99, CHCl₃);
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.0 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.09 (brs, 1H), 2.54 (brs, 1H), 2.21 (s, 7H), 1.82 (brs, 1H), 1.74 (brs, 1H), 1.63 (brd, J=11.0Hz, 1H), 1.31-1.01 (m, 4H) ppm;
¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 178.6, 142.0, 130.8, 130.5, 130.3, 130.0, 126.5, 124.3, 122.2, 120.9, 120.0, 115.3, 65.0, 55.3, 45.7, 31.6, 24.6, 24.5, 21.0 ppm;
IR (CHCl₃) ν 3402, 3200, 2942, 2865, 1528, 1469, 1383, 1278 cm⁻¹;
MS (FAB⁺) 414 (MH⁺, 100);
元素分析. 計算値 (for C₁₇H₂₁F₆N₃S) : C, 49.39; H, 5.12; N, 10.16; F, 27.57. 分析値: C, 49.36; H, 5.28; N, 10.11; F, 27.71.

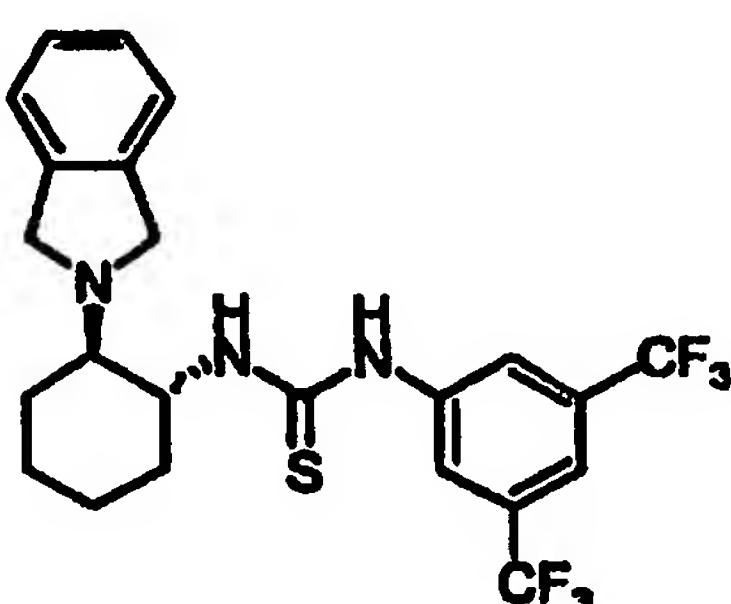
【0095】

実施例2

(R, R)-trans-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-(イソインドリン-2-イル)シクロヘキシル]チオ尿素

【0096】

【化9】



【0097】

(R, R)-trans-N, N-ジメチル-1, 2-ジアミノシクロヘキサンの代わりに(R, R)-trans-N-[2-(イソインドリン-2-イル)シクロヘキシル]アミンを使用したこと以外は実施例1と同様に行い、表題化合物を無色結晶(収率21%)として得た。融点154-156°C(n-ヘキサン/酢酸エチル)。

【0098】

$[\alpha]_D^{17} -18.1$ (c 1.01, CHCl₃);
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.30 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.24 (dd, J=3.4, 5.2Hz, 2H), 7.18 (dd, J=3.2, 5.3Hz, 2

H), 4.31 (br s, 1H), 4.04 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.87 (dt, J = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 2.18 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.88 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.76 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.30 (m, 3H) ppm;
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 184.1, 147.0, 144.9, 135.6, 135.3, 131.6, 129.5, 127.5, 127.3, 126.4, 120.8, 65.6, 60.5, 58.3, 29.0, 28.82, 28.77, 28.1 ppm;
IR (CHCl₃) ν 3402, 2941, 2862, 1539, 1495, 1470, 1382, 1279, 1179, 1140 cm⁻¹;
MS (FAB⁺) 488 (MH⁺, 100);
元素分析. 計算値 (for C₂₃H₂₃F₆N₃S) : C, 56.67; H, 4.76; N, 8.62; F, 23.38. 分析値: C, 56.66; H, 4.74; N, 8.46; F, 23.45.

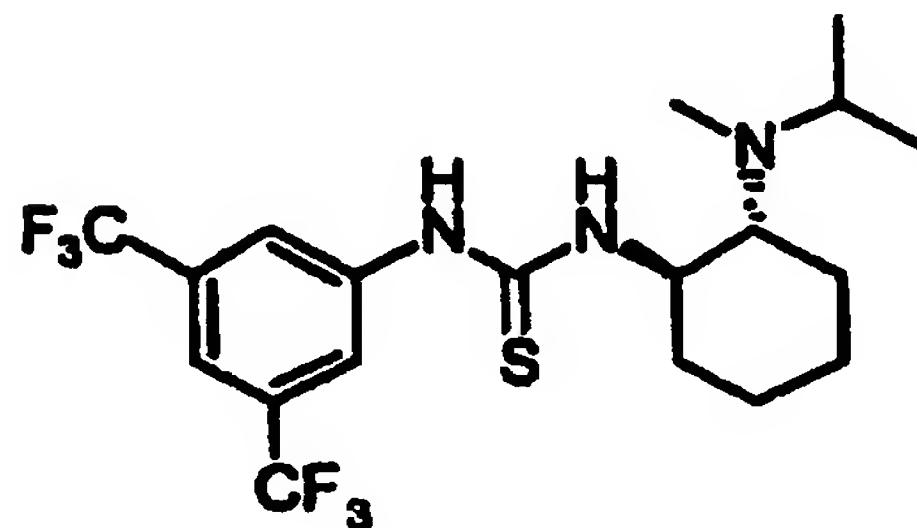
【0099】

実施例3

(R, R)-trans-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)シクロヘキシリ]チオ尿素

【0100】

【化10】



【0101】

(R, R)-trans-N, N-ジメチル-1, 2-ジアミノシクロヘキサンの代わりに (R, R)-trans-N-イソプロピル-N-メチル-1, 2-ジアミノシクロヘキサンを使用したこと以外は実施例1と同様に行い、表題化合物を無色アモルファスの固体 (収率 64%) として得た。

【0102】

[α]_D²⁶ +51.3 (c 0.98, CHCl₃);
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 2.96-2.78 (m, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.37-2.07 (m, 4H), 1.82 (br d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.71 (br d, J = 6.7 Hz, 1H), 1.61 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.31-1.07 (m, 4H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 6H) ppm;
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 179.2, 142.0, 130.7, 130.5, 130.2, 129.9, 126.6, 124.4, 122.2, 121.4, 120.1, 115.6, 63.6, 55.0, 31.8, 31.3, 25.6, 25.0, 24.5, 21.4, 20.1 ppm;
IR (CHCl₃) ν 3402, 2943, 2863, 1496, 1470, 1384, 1279, 1179, 1141 cm⁻¹;
MS (FAB⁺) 442 (MH⁺, 100);

HRMS (FAB⁺) 計算値 (for [C₁₉H₂₆F₆N₃S]⁺) : 442.1
752; 分析値: 442.1743.

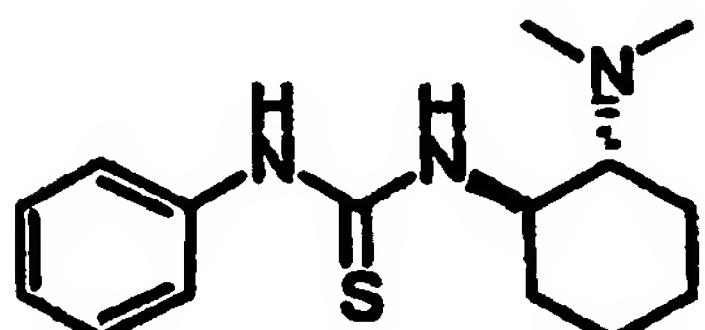
【0103】

実施例4

(R, R)-trans-1-[2-(N, N-ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-3-フェニルチオ尿素。

【0104】

【化11】



【0105】

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネートの代わりにフェニルイソチオシアネートを使用したこと以外は実施例1と同様に行い、表題化合物を無色アモルファスの固体(収率95%)として得た。

【0106】

$[\alpha]_D^{25} -112$ (c 0.98, CHCl₃);
¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.38(t, J=7.8 Hz, 2H), 7.30-7.14(m, 4H), 6.79(s, 1H), 3.86(br s, 1H), 2.73(br s, 1H), 2.33(dt, J=2.9, 11.1 Hz, 1H), 2.24(s, 6H), 1.93-1.75(m, 2H), 1.70(br d, J=13.7 Hz, 1Hz), 1.42-1.28(m, 1H), 1.28-1.11(m, 2H), 1.10-0.96(m, 1H) ppm;
¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 179.1, 137.4, 128.9, 125.5, 124.3, 66.0, 55.4, 39.4, 32.4, 24.6, 24.2, 21.0 ppm;
IR (CHCl₃) ν 3411, 2939, 2864, 2790, 1529, 1500 cm⁻¹;
MS (FAB⁺) 278 (MH⁺, 100);
HRMS (FAB⁺) 計算値 (for [C₁₅H₂₄N₃S]⁺) : 278.1691; 分析値: 278.1692.

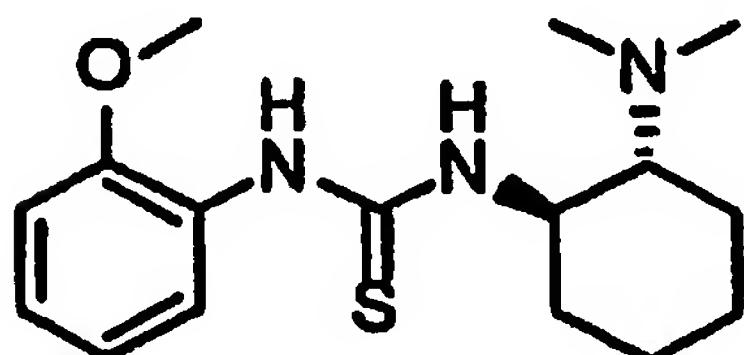
【0107】

実施例5

1-[(R, R)-2-(N, N-ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-3-(2-メトキシフェニル)チオ尿素

【0108】

【化12】



【0109】

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネートの代わりに2-メトキシフェニルイソチオシアネートを使用したこと以外は実施例1と同様に行い、表題化合

物を無色アモルファスの固体（収率100%）として得た。

【0110】

$[\alpha]_D^{19} -116$ (c 1.10, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.19(s, 1H), 7.41(d, J=7.3Hz, 1H), 7.15-6.92(m, 2H), 6.89-6.69(m, 2H), 3.79(br s, 1H), 3.67(s, 3H), 2.60(d, J=10.7Hz, 1H), 2.35-2.22(m, 1H), 2.09(s, 6H), 1.83-1.60(m, 2H), 1.54(d, J=13.7Hz, 1H), 1.20(q, J=13.0Hz, 1H), 1.15-0.97(m, 2H), 0.96-0.81(m, 1H) ppm;

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 179.5, 151.5, 126.3, 125.0, 124.1, 120.2, 111.1, 66.3, 55.9, 55.3, 39.5, 32.3, 24.8, 24.3, 21.2 ppm; IR (CHCl₃) ν 3406, 2939, 2863, 1600, 1512 cm⁻¹;

MS (FAB⁺) 308 (MH⁺, 100);

HRMS (FAB⁺) 計算値 (for [C₁₆H₂₆N₃OS]⁺) : 308.1757; 分析値: 308.1790

【0111】

比較例1

(R, R)-trans-N-[2-(N', N'-ジメチルアミノ)ヘキシル]アセトアミド

3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルイソチオシアネートの代わりに無水酢酸を使用したこと以外は実施例1と同様に行い、表題化合物を無色アモルファスの固体（収率87%）として得た。

【0112】

比較例2

1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-シクロヘキシリチオ尿素

(R, R)-trans-N, N-ジメチル-1, 2-ジアミノシクロヘキサンの代わりにシクロヘキシリルアミンを使用したこと以外は実施例1と同様に行い、表題化合物を無色結晶（収率88%）として得た。

【0113】

実施例6

(S)-2-エトキシカルボニル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸エチル

アルゴン雰囲気下、trans-β-ニトロスチレン (29.8 mg, 0.20 mmol) とマロン酸ジエチル (0.061 ml, 0.40 mmol) のトルエン溶液 (0.40 ml) に、不斉触媒として実施例1で得られた (R, R)-trans-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-(N, N-ジメチルアミノ)シクロヘキシリル]チオ尿素 (8.2 mg, 0.02 mmol) を室温にて添加した。

24時間後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を分取用TLC (溶出溶媒: n-ヘキサン/ジエチルエーテル) で精製し、表題化合物を無色針状晶 (53.3 mg, 収率86%) として得た。収率と光学純度を表1~3に示す。融点45~47°C (n-ヘキサン/ジエチルエーテル)

【0114】

HPLC分析条件：

カラム：キラルセル AD (ダイセル化学社製)，移動相：n-ヘキサン/エタノール=90/10，流速：1.0 ml/min，検出： $\lambda = 254 \text{ nm}$ ，保持時間：(S) 異性体(主ピーク)；11.1分，(R) 異性体；13.9分。

$[\alpha]_D^{30} -6.00$ (c 1.00, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.42-7.10 (m, 5H),

4.93 (d d, J = 4.6, 13.1 Hz, 1H), 4.86 (d d, J = 9.2, 13.1 Hz, 1H), 4.33-4.15 (m, 3H), 4.00 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm;
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 167.4, 166.7, 136.2, 128.8, 128.2, 127.9, 77.6, 62.0, 61.8, 54.9, 42.9, 13.9, 13.6 ppm;
IR (CHCl₃) ν 2989, 2938, 1731, 1557 cm⁻¹;
MS (FAB⁺) 310 (MH⁺, 100);
元素分析. 計算値 (for C₁₅H₁₉NO₆) : C, 58.24; H, 6.19; N, 4.53. 分析値: C, 58.43; H, 6.20; N, 4.56.

【0115】

実施例7

(S)-2-エトキシカルボニル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸エチル
マロン酸ジエチルを0.20 mmol用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表1に示す。

【0116】

実施例8

(S)-2-エトキシカルボニル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸エチル
溶媒として、トルエンの代わりに塩化メチレンを用いたこと以外は、実施例7と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表1に示す。

【0117】

実施例9

(S)-2-エトキシカルボニル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸エチル
溶媒として、トルエンの代わりにアセトニトリルを用いたこと以外は、実施例7と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表1に示す。

【0118】

実施例10

(S)-2-エトキシカルボニル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸エチル
溶媒として、トルエンの代わりにテトラヒドロフランを用いたこと以外は、実施例7と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表1に示す。

【0119】

【表1】

実施例	溶媒	求核試薬 当量	収率 (%)	光学純度 (%ee)
6	トルエン	2	86	93
7	トルエン	1	60	92
8	塩化メチレン	1	53	90
9	アセトニトリル	1	47	75
10	テトラヒドロフラン	1	29	88

【0120】

求核試薬は、2当量用いると収率が向上することが分かる。また、トルエン、塩化メチ

レンを用いた場合、アセトニトリルやテトラヒドロフランを用いた場合より、収率、選択性ともに良好であった。

【0121】

実施例11

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸エチル

反応時間を48時間とし、不斉触媒として、実施例2で得られた(R, R)-trans-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-(イソインドリン-2-イル)シクロヘキシル]チオ尿素を用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表2に示す。

【0122】

実施例12

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸エチル

反応時間を48時間とし、不斉触媒として、実施例3で得られた(R, R)-trans-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-(N-イソプロピル-N-メチルアミノ)シクロヘキシル]チオ尿素を用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表2に示す。

【0123】

実施例13

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸エチル

反応時間を48時間とし、不斉触媒として、実施例4で得られた(R, R)-trans-1-[2-(N, N-ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-3-フェニルチオ尿素を用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表2に示す。

【0124】

実施例14

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸エチル

反応時間を48時間とし、不斉触媒として、実施例5で得られた1-[(R, R)-2-(N, N-ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-3-(2-メトキシフェニル)チオ尿素を用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表2に示す。

【0125】

比較例3

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸エチル

不斉触媒の代わりにトリエチルアミンを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を得た。収率を表2に示す。

【0126】

比較例4

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸エチル

不斉触媒として比較例1で得られた(R, R)-trans-N-[2-(N', N'-ジメチルアミノ)ヘキシル]アセトアミドを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表2に示す。

【0127】

比較例5

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸エチル

不斉触媒の代わりに比較例2で得られた1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-シクロヘキシルチオ尿素と0.1当量のトリエチルアミンを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を得た。収率を表2に示す。

【0128】

【表2】

実施例	不斉触媒	反応時間 (時間)	収率 (%)	光学純度 (% e e)
6	実施例1	24	86	93
11	実施例2	48	29	91
12	実施例3	48	76	87
13	実施例4	48	58	80
14	実施例5	48	40	52
比較例3	T E A	24	17	-
比較例4	比較例1	24	14	35
比較例5	比較例2+T E A	24	57	-

【0129】

不斉チオ尿素化合物(I)のR¹およびR²に嵩高い置換基を導入すると収率が低下する傾向がある。また、R³が置換フェニルである場合、電子供与性のメトキシが置換したもの用いた場合、収率、立体選択性が低下する傾向があった。

アミン部位またはチオ尿素部位のみを持つ触媒では、収率が大幅に低下し、アミン部位またはチオ尿素部位のみを持つ触媒を同時に添加すると、収率は改善するが、実施例1には及ばなかった。

【0130】

実施例15

(S)-3-(2,6-ジメトキシフェニル)-2-エトキシカルボニル-4-ニトロ酪酸エチル

反応時間を72時間とし、trans-β-ニトロスチレンの代わりにtrans-2,6-ジメトキシ-β-ニトロスチレンを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表3に示す。

【0131】

HPLC分析条件：

カラム：キラルセルAD（ダイセル化学社製），移動相：n-ヘキサン／2-プロパンール=95/5，流速：1.0 ml/分，検出： $\lambda = 254 \text{ nm}$ ，保持時間：(S)異性体(主ピーク)；12.8分，(R)異性体；15.7分。

$[\alpha]_D^{24} = 11.4$ (c 1.03, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.18 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 6.52 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 5.08-4.99 (m, 1 H), 4.93 (dd, J=12.1, 9.0 Hz, 1 H), 4.85 (dd, J=12.1, 4.7 Hz, 1 H), 4.32-4.15 (m, 3 H), 3.92-3.80 (m, 2 H), 3.82 (s, 6 H), 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 0.95 (t, J=7.0 Hz, 3 H) ppm;

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 168.4, 167.3, 158.9, 129.6, 112.5, 104.3, 76.6, 61.8, 61.2, 52.8, 52.5, 33.2, 13.9, 13.5 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3030, 2985, 2842, 1730, 1555 cm⁻¹ ;

MS (EI⁺) 369(m⁺), 249(MH⁺, 100) ;

元素分析. 計算値 (for C₁₇H₂₃NO₈) : C, 55.28; H, 6.28; N, 3.79. 分析値: C, 55.31; H, 6.13; N, 3.55.

【0132】

実施例16

(S)-2-エトキシカルボニル-3-(1-フルオロフェニル)-4-ニトロ酪酸エチル

反応時間を12時間とし、trans- β -ニトロスチレンの代わりにtrans-4-フルオロ- β -ニトロスチレンを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表3に示す。

【0133】

HPLC分析条件:

カラム: キラルセル AD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/エタノール=90/10, 流速: 1.0 ml/分, 検出: $\lambda = 254$ nm, 保持時間: (S) 異性体(主ピーク); 16.3分, (R) 異性体; 23.9分.

$[\alpha]_D^{28} -7.20$ (c 1.00, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.28-7.18(m, 2H), 7.05-6.96(m, 2H), 4.91(dd, J=13.1, 4.6Hz, 1H), 4.83(dd, J=13.1, 9.5Hz, 1H), 4.30-4.15(m, 3H), 4.03(q, J=7.0Hz, 2H), 3.78(d, J=9.2Hz, 1H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H), 1.08(t, J=7.0Hz, 3H) ppm;

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 167.4, 166.8, 163.6, 161.6, 132.02, 131.99, 129.9, 129.8, 129.0, 115.9, 77.6, 62.2, 61.9, 54.9, 42.2, 13.9, 13.7 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3031, 2987, 1733, 1558 cm⁻¹;

MS (EI⁺) 327(M⁺), 207(100);

元素分析. 計算値 (for C₁₅H₁₈FNO₆) : C, 55.04; H, 5.54; N, 4.28; F, 5.80. 分析値: C, 55.24; H, 5.46; N, 4.15; F, 5.67.

【0134】

実施例17

2-エトキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-4-ニトロ酪酸エチル

trans- β -ニトロスチレンの代わりにtrans-1-(2-ニトロビニル)ナフタレンを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表3に示す。なお、得られた化合物の絶対配置は、未同定である。

【0135】

HPLC分析条件:

カラム: キラルセル OD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/2-プロパノール=90/10, 流速: 1.0 ml/分, 検出: $\lambda = 254$ nm, 保持時間: 異性体(主ピーク); 14.6分, 異性体; 16.7分.

$[\alpha]_D^{32} +1.60$ (c 1.14, CHCl₃);

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.19(d, J=8.6Hz, 1H), 7.87(d, J=7.9Hz, 1H), 7.79(d, J=7.3Hz, 1H), 7.65-7.56(m, 1H), 7.52(t, J=7.5Hz, 1H), 7.47-7.34(m, 2H), 5.29-5.18(m, 1H), 5.18-5.10(m, 1H), 5.06(dd, J=4.7, 13.3Hz, 1H), 4.28-4.12(m, 2H), 4.07(d, J=8.6Hz, 1H), 4.01-3.88(m, 2H), 1.23(t

, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 0.93(t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H) ppm;
 $^1\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d₆) δ 167.7, 167.0, 134.1, 132.4, 131.1, 129.2, 128.9, 127.0, 126.1, 125.1, 124.3, 122.4, 77.0, 62.0, 61.9, 54.7, 36.7, 13.8, 13.5 ppm;
IR (CHCl₃) ν 3025, 2987, 1732, 1557 cm⁻¹;
MS (EI⁺) 359 (m⁺), 152 (100);
元素分析. 計算値 (for C₁₉H₂₁NO₆) : C, 63.50; H, 5.89; N, 3.90. 分析値: C, 63.58; H, 5.96; N, 3.76.

【0136】

実施例18

2-エトキシカルボニル-4-ニトロ-3-(2-チエニル)酪酸エチル

反応時間を48時間とし、trans- β -ニトロスチレンの代わりにtrans-2-(2-ニトロビニル)チオフェン用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表3に示す。なお、得られた化合物の絶対配置は、未同定である。

【0137】

HPLC分析条件:

カラム: キラルセル AD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/2-プロパンール=90/10, 流速: 1.0 ml/分, 検出: $\lambda = 254\text{ nm}$, 保持時間: 異性体(主ピーク); 12.0分, 異性体; 21.9分.

$[\alpha]_D^{32} +4.28$ (c 0.90, CHCl₃);
 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.22(d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1H), 7.01-6.85(m, 2H), 5.01-4.81(m, 2H), 4.62-4.47(m, 1H), 4.30-4.16(m, 2H), 4.12(q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.87(d, $J = 8.2\text{ Hz}$, 1H), 1.27(t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.15(t, $J = 7.2\text{ Hz}$, 3H) ppm;

$^1\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d₆) δ 167.3, 166.8, 138.6, 127.0, 126.8, 125.6, 78.0, 62.2, 62.1, 55.5, 38.3, 13.9, 13.7 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3031, 2988, 1733, 1558 cm⁻¹;
MS (EI⁺) 315 (m⁺), 195 (100);

元素分析. 計算値 (for C₁₃H₁₇NO₆S) : C, 49.51; H, 5.43; N, 4.44. 分析値: C, 49.67; H, 5.43; N, 4.23.

【0138】

実施例19

(S)-2-エトキシカルボニル-3-(ニトロメチル)オクタン酸エチル

反応時間を48時間とし、trans- β -ニトロスチレンの代わりにtrans-1-ニトロ-1-ヘプテンを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表3に示す。

【0139】

HPLC分析条件:

カラム: キラルセル OD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/2-プロパンール=98/2, 流速: 0.5 ml/分, 検出: $\lambda = 210\text{ nm}$, 保持時間: (S) 異性体(主ピーク); 12.7分, (R) 異性体; 16.3分.

$[\alpha]_D^{30} -4.87$ (c 1.00, CHCl₃);

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) δ 4.71(dd, $J = 13.4, 4.9\text{ Hz}$, 1H), 4.54(dd, $J = 13.3, 6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.30-4.10(m, 4H), 3.63(d, $J = 5.8\text{ Hz}$, 1H), 3.02-2.76(m, 1H), 1.51-1.42(m, 2H), 1.53-1.19(m, 12H), 0.88(

t , $J = 6.9\text{ Hz}$, 3H) ppm;
 $^1\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d₆) δ 168.1, 167.9, 76.7, 61.9, 61.7, 52.6, 36.9, 31.4, 29.9, 26.2, 22.3, 14.0, 13.9, 13.8 ppm;
IR (CHCl₃) ν 3030, 2960, 2932, 2865, 1730, 1553 cm⁻¹;
MS (FAB⁺) 304 (MH⁺, 100);
HRMS (FAB⁺) 計算値 (for [C₁₄H₂₆NO₆]⁺): 304.1760; 分析値: 304.1762.

【0140】

実施例20

(S)-2-エトキシカルボニル-5-メチル-3-(ニトロメチル)ヘキサン酸エチル
反応時間を48時間とし、trans- β -ニトロスチレンの代わりにtrans-4-メチル-1-ニトロ-1-ペンテンを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表3に示す。

【0141】

HPLC分析条件：

カラム：キラルセルOD（ダイセル化学社製），移動相：n-ヘキサン/2-プロパノール=98/2，流速：0.5 ml/分，検出： $\lambda = 210\text{ nm}$ ，保持時間：(R)異性体；12.1分，(S)異性体(主ピーカー)；16.2分。

$[\alpha]_D^{24} -6.92$ (c 1.04, CHCl₃);
 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d₆) δ 4.71 (dd, $J = 13.3, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 4.53 (dd, $J = 13.3, 6.6\text{ Hz}$, 1H), 4.31-4.14 (m, 4H), 3.62 (d, $J = 5.5\text{ Hz}$, 1H), 3.07-2.82 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 8H), 0.95-0.89 (m, 6H) ppm;
 $^1\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d₆) δ 168.0, 167.9, 76.8, 61.8, 61.7, 52.6, 38.9, 34.8, 25.0, 22.3, 22.1, 13.93, 13.90 ppm;
IR (CHCl₃) ν 3030, 2962, 2873, 1730, 1553 cm⁻¹;
MS (EI⁺) 290 (MH⁺), 160 (100);
元素分析. 計算値 (for C₁₃H₂₃NO₆) : C, 53.97; H, 8.01; N, 4.84. 分析値: C, 54.20; H, 7.95; N, 4.85.

【0142】

【表3】

実施例	化合物 (II)				反応時間 (時間)	収率 (%)	光学純度 (%ee)
	EWG	R ⁸	R ¹⁰	R ⁹			
6	NO ₂	H	H	Ph	24	86	93
15	NO ₂	H	H	2,6-(OMe) ₂ Ph	72	87	93
16	NO ₂	H	H	4-F-Ph	12	87	92
17	NO ₂	H	H	1-ナフチル	24	95	92 ¹⁾
18	NO ₂	H	H	2-チエニル	48	74	90 ¹⁾
19	NO ₂	H	H	n-ペンチル	48	78	81
20	NO ₂	H	H	イソブチル	48	88	81

1) 絶対配置：未決定

【0143】

実施例21

2-メトキシカルボニル-2-メチル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸メチル

反応時間を36時間とし、マロン酸ジエチルの代わりにメチルマロン酸ジメチルを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を無色結晶（収率82%、光学純度93%ee）として得た。融点130-132℃(n-ヘキサン/酢酸エチル)。なお、得られた化合物の絶対配置は、未同定である。

【0144】

HPLC分析条件：

カラム：キラルセルOD（ダイセル化学社製），移動相：n-ヘキサン/2-プロパンール=90/10，流速：1.0 ml/分，検出： $\lambda = 254\text{ nm}$ ，保持時間：(R)異性体；8.9分，(S)異性体(主ピーク)；13.9分。

$$[\alpha]_D^{32} + 32.3 \quad (\text{c } 1.06, \text{ CHCl}_3);$$

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.39-7.23(m, 3H), 7.21-7.09(m, 2H), 5.12-4.95(m, 2H), 4.18(dd, J=9.9, 4.4Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.73(s, 3H), 1.35(s, 3H) ppm;

¹³C-NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 171.4, 170.8, 135.0, 129.0, 128.8, 128.5, 77.5, 56.7, 53.0, 52.8, 48.3, 20.2 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3032, 2955, 1735, 1557 cm⁻¹;

MS (EI⁺) 295 (m⁺), 189 (100);

MS (FAB⁺) 310 (MH⁺, 100);

元素分析。計算値(for C₁₄H₁₇NO₆)：C, 56.94; H, 5.80; N, 4.74. 分析値：C, 56.92; H, 5.82; N, 4.64.

【0145】

実施例22

(S)-2-エトキシカルボニル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸エチル(無溶媒系)

アルゴン雰囲気下、trans-β-ニトロスチレン(149mg, 1.0mmol)とマロン酸ジエチル(0.304ml, 2.0mmol)の混合物に、不斉触媒として実

施例1で得られた(R, R)-trans-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-3-[2-(N, N-ジメチルアミノ)シクロヘキシル]チオ尿素(20.7mg, 0.05mmol)を室温にて添加した。12時間後、反応混合物を分取用TLC(溶出溶媒:n-ヘキサン/ジエチルエーテル)で精製し、表題化合物を無色針状晶(257mg, 収率83%、光学純度88%)として得た。

【0146】

実施例23

(R)-2-メトキシ-2-メトキシカルボニル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸メチルマロン酸ジエチルの代わりにメトキシマロン酸ジメチルを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表4に示す。

【0147】

HPLC分析条件：

カラム：キラルセルOD(ダイセル化学社製)，移動相：n-ヘキサン/2-プロパノール=90/10，流速：0.5ml/分，検出： $\lambda = 210\text{ nm}$ ，保持時間：(R)異性体(主ピーク)；16.3分，(S)異性体；21.0分。

$[\alpha]_D^{28} -4.69 (\text{c } 1.13, \text{ CHCl}_3);$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.18 (m, 5H), 5.24 (dd, J=13.7, 3.4Hz, 2H), 4.84 (dd, J=10.1, 13.7Hz, 1H), 4.28 (dd, J=9.9, 3.5Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.46 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d₆) δ 168.0, 167.4, 135.1, 129.4, 128.5, 128.4, 86.0, 76.8, 56.0, 52.9, 52.2, 48.8 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3032, 2954, 1742, 1556 cm⁻¹;

MS (FAB⁺) 311 (MH⁺), 104 (100);

元素分析。計算値(for C₁₄H₁₇NO₇)：C, 54.02; H, 5.50; N, 4.50. 分析値：C, 54.18; H, 5.49; N, 4.43.

【0148】

実施例24

(R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-メトキシカルボニル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸メチル

マロン酸ジエチルの代わりにtert-ブトキシカルボニルアミノマロン酸ジメチルを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表4に示す。

【0149】

HPLC分析条件：

カラム：キラルセルAD(ダイセル化学社製)，移動相：n-ヘキサン/2-プロパノール=90/10，流速：1.0ml/分，検出： $\lambda = 210\text{ nm}$ ，保持時間：(R)異性体(主ピーク)；11.5分，(S)異性体；17.5分。

$[\alpha]_D^{24} +27.1 (\text{c } 0.94, \text{ CHCl}_3);$

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.17 (m, 5H), 5.94 (s, 1H), 5.50 (dd, J=13.1, 2.4Hz, 1H), 4.72 (t, J=12.5Hz, 1H), 4.62 (dd, J=11.9, 2.8Hz, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 4.19-4.09 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d₆) δ 166.4, 166.3, 154.8, 134.1, 129.0, 128.7, 128.7, 81.2, 77.0, 67.5, 63.4, 62.7, 48.2, 28.1, 13.8, 13.7 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3396, 3027, 2985, 1743, 1715, 1555, 1485 cm⁻¹ ;
 MS (FAB⁺) 425 (MH⁺), 325 (100) ;
 HRMS (FAB⁺) 計算値 (for [C₂₀H₂₉N₂O₈]⁺) : 424.1846; 分析値: 425.1932.

【0150】

実施例25

(R)-2-クロロ-2-メトキシカルボニル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸メチルマロン酸ジエチルの代わりにクロロマロン酸ジメチルを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物を無色針状晶として得た。収率と光学純度を表4に示す。融点175-177°C (n-ヘキサン/酢酸エチル)。

【0151】

HPLC分析条件：

カラム：キラルセルOD（ダイセル化学社製），移動相：n-ヘキサン/2-プロパンール=90/10，流速：0.5 ml/分，検出： λ =210 nm，保持時間：(R)異性体（主ピーク）；18.6分，(S)異性体；23.3分。

$[\alpha]_D^{20} -6.16$ (c 0.85, CHCl₃);
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.25 (m, 3H), 5.21 (dd, J=13.4, 3.3 Hz, 1H), 5.00 (dd, J=13.4, 10.4 Hz, 1H), 4.63 (dd, J=10.5, 3.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H) ppm;
¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 165.7, 164.5, 133.3, 129.4, 129.0, 128.6, 76.6, 72.3, 54.6, 54.3, 48.2 ppm;
 IR (CHCl₃) ν 3029, 2957, 1750, 1560 cm⁻¹ ;
 MS (FAB⁺) 316 (MH⁺), 154 (100) ;
 元素分析。計算値 (for C₁₃H₁₄C₁NO₆) : C, 49.46; H, 4.47; N, 4.44. 分析値: C, 49.46; H, 4.44; N, 4.41.

【0152】

実施例26

2-(2'-ニトロ-1'-フェニルエチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル

マロン酸ジエチルの代わりに1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルを用いたこと以外は、実施例6と同様に行い、表題化合物のジアステレオマー混合物を得た (90% d. e.、主ジアステレオマーの光学純度: 90% e. e.、収率97%)。得られたジアステレオマー混合物をさらにn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物の主ジアステレオマーを無色板状晶として得た。収率と光学純度を表4に示す。融点101-103°C (n-ヘキサン/酢酸エチル)。なお、得られた化合物の絶対配置は、未同定である。

【0153】

HPLC分析条件：

カラム：キラルセルOD（ダイセル化学社製），移動相：n-ヘキサン/2-プロパンール=90/10，流速：0.5 ml/分，検出： λ =254 nm，保持時間：異性体（主ピーク）；27.9分，異性体；46.7分。

$[\alpha]_D^{20} +51.0$ (c 0.75, CHCl₃);
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.41-7.23 (m, 6H), 7.19 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.5, 3.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, J=13.5, 10.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=10.5, 3.5 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.05

-2.89 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H) ppm;

^{13}C -NMR (126MHz, DMSO-d₆) δ 194.3, 170.3, 142.5, 135.9, 134.1, 131.6, 129.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 127.1, 77.8, 59.7, 52.7, 47.1, 30.7, 25.5 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3031, 2954, 1736, 1687, 1601 cm⁻¹;

MS (FAB⁺) 354 (MH⁺), 189 (100);

元素分析. 計算値 (for C₂₀H₁₉ClNO₅) : C, 67.98; H, 5.42; N, 3.96. 分析値: C, 67.79; H, 5.43; N, 3.95.

【0154】

【表4】

実施例	求核試薬 (III)		収率 (%)	光学純度 (%e e)
		R ¹⁶		
23		OMe	89	94
24		NHCO ₂ t-Bu	81	82
25		Cl	100	99 ¹⁾
26			97 ²⁾	90 ^{3) 4)}

1) 再結晶後

2) ジアステレオマー混合物 (90%d. e.)

3) 主ジアステレオマー

4) 絶対対置: 未決定

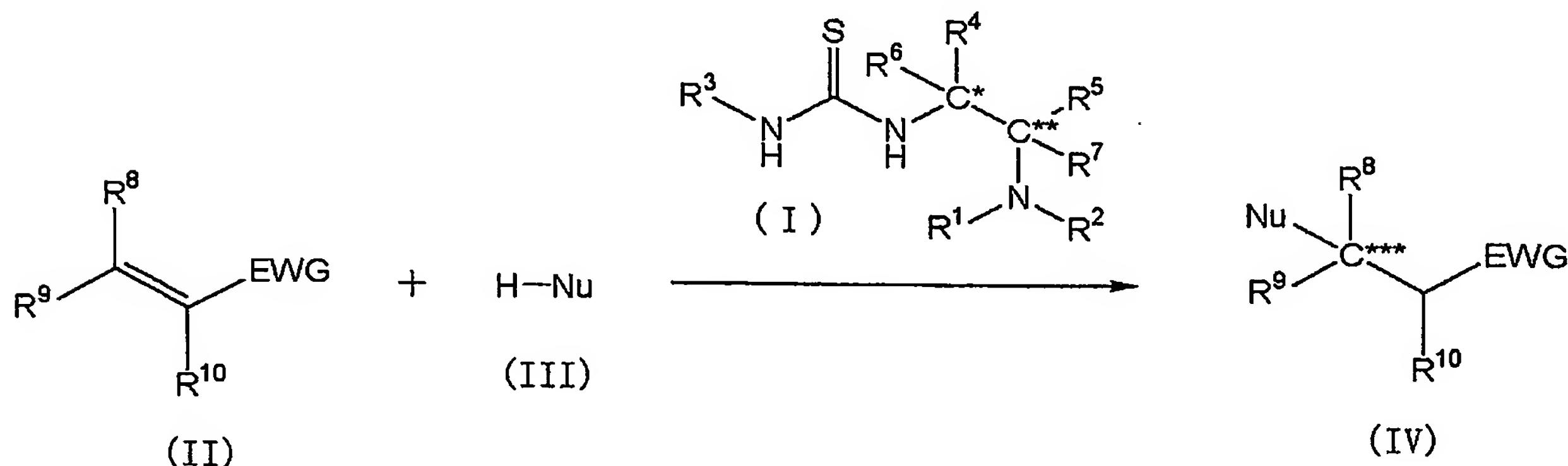
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 高収率・高立体選択性な不斉共役付加反応を実現し得る非金属不斉触媒、およびこれを用いた不斉共役付加反応による不斉化合物の有利な製造方法を提供すること。

【解決手段】 不斉チオ尿素化合物（I）の存在下、化合物（II）に求核試薬（III）を共役付加させることを特徴とする、不斉化合物（IV）の製造方法。

【化1】



[式中、C*、C**およびC***は不斉炭素を示し、R¹、R²、R⁴、R⁵、R⁸、R⁹およびR¹⁰は置換基を有していてもよい低級アルキル基等を示すか、あるいはR⁴とR⁵等は一緒になって、置換基を有していてもよい同素環等を形成してもよく、R³は置換基を有していてもよいアリール基等を示し、R⁶およびR⁷は水素原子等を示し、Nuは-CR¹R⁶ (COR¹R⁷) (COR¹R⁸) (R¹R⁶、R¹R⁷およびR¹R⁸は置換基を有していてもよい低級アルキル基等を示す。) 等を示し、EWGは電子吸引基を示す。]

【選択図】 なし

特願 2003-421688

出願人履歴情報

識別番号 [592120519]

1. 変更年月日 1992年 6月 4日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号

氏名 住化ファインケム株式会社

特願 2003-421688

出願人履歴情報

識別番号 [503237080]

1. 変更年月日 2003年 6月30日

[変更理由] 新規登録

住 所 滋賀県大津市池の里 29-16
氏 名 竹本 佳司